

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por
procedimiento nacional que contienen:**

Fingolimod

Fecha de publicación: 10/11/2020

Tipo de variación:

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
 - **PSUSA: C.I.3.a (IAin)**
 - **SEÑAL: C.I.z (IAin)**
 - **PSUFU/otra información derivada de PSUSA: IB (C.I.3.z)**

NOTA:

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, o sean medicamentos autorizados por RM/DC para los que no se hayan publicado todavía las traducciones en todos los idiomas, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES)

En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

Fecha de implementación*: 28/01/2021

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del medicamento
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

FICHA TÉCNICA

- Sección 4.4

Infecciones

[...]

La eliminación de fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta dos meses y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Se debe instruir a los

pacientes para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción de fingolimod.

Infeción por el virus del herpesvaricela-zóster

Ha habido casos graves, de amenaza para la vida y en ocasiones mortales de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis causados por los virus herpes simple y varicela zóster en cualquier momento del tratamiento con <XXX>. En el caso que se presente encefalitis, meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe suspender el tratamiento con <XXX> y administrar el tratamiento adecuado para la respectiva infección.

Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con <XXX>.

Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación antivariela se sometan a una prueba de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VZV) antes de comenzar el tratamiento con fingolimod. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo antes de ser tratados con <XXX> (ver sección 4.8). El inicio del tratamiento con fingolimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

[...]

Función-Daño hepático

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma-glutamyltransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). **También se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante de hígado, y daño hepático clínicamente significativo. Los signos de daño hepático, incluyendo niveles séricos de enzimas hepáticos notablemente elevados y aumento de la bilirrubina total, se han presentado tan pronto como desde diez días después de la primera dosis y también se han notificado tras el uso prolongado.** En los ensayos clínicos, en el 8,0% de los pacientes adultos tratados con fingolimod 0,5 mg la ALT incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8% de los pacientes que recibían fingolimod y en el 0,9% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con fingolimod se interrumpió si el incremento excedía de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción de fingolimod.

[...]

Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p.ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas **y la bilirrubina sérica se deben controlarse** a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y **a partir de entonces** de forma periódica **hasta los 2 meses después de la interrupción del tratamiento con <XXX>**, después de los 6 meses. Si las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con <XXX> debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas hepáticas se hayan normalizado **En ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la**

bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP) para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento con <XXX> se debe suspender en el caso de niveles de transaminasas hepáticas a partir de 5 veces el LSN o a partir de 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Los controles hepáticos deben continuar. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), el tratamiento con <XXX> se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, se debe realizar **lo antes posible** un control de las enzimas hepáticas **y de la bilirrubina** y si se confirma daño hepático significativo (~~por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica~~) se debe interrumpir el tratamiento. **No se debe reanudar el tratamiento a menos que se pueda establecer una etiología distinta justificada para los signos y síntomas de daño hepático.** La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios del paciente con la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática.

A pesar de que no existen datos para establecer aquellos pacientes con enfermedad hepática preexistente que tiene mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con el uso de <XXX>, debe tenerse precaución cuando <XXX> se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

[...]

- Sección 4.8

Tabla de reacciones adversas

Se debe añadir la siguiente reacción adversa dentro del siguiente SOC:

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática aguda***

PROSPECTO

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [Nombre del producto]

Advertencias y precauciones

[...]

Infecciones

<XXX> reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con <XXX> (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, tiene síntomas parecidos a la gripe, **tiene herpes (culebrilla)** o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, **sarpullido** y/o confusión **o convulsiones (ataques)** (los cuales **pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis**

~~provocadas por~~ pueden deberse a una infección por hongos **o por el virus del herpes** y pueden ser síntomas de meningitis), contacte inmediatamente con su médico porque puede ser grave y mortal.
[...]

Pruebas de la función hepática

Si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar <XXX>. <XXX> puede afectar la función hepática. Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento ~~de~~ la piel o ~~de~~ la parte blanca de los ojos, orina anormalmente oscura **(de color marrón), dolor en su lado derecho de la zona del estómago (abdomen), cansancio, tiene menos apetito de lo habitual** o padece náuseas y vómitos sin causa aparente, **informe inmediatamente a su médico.**

Si tiene alguno de esos síntomas después de iniciar el tratamiento con <XXX>, **informe inmediatamente a su médico.**

Antes, durante y después del tratamiento Durante los primeros doce meses de tratamiento su médico solicitará análisis de sangre para controlar su función hepática. Podría tener de interrumpir el tratamiento si los resultados de sus análisis indican un problema con su hígado.

[...]

4. Posibles efectos adversos

[...]

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probable que aparezcan el día que comienza el tratamiento con <XXX>
- **Signos de enfermedad del hígado (incluyendo insuficiencia hepática), tales como tono amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia), náuseas o vómitos, dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), orina oscura (de color marrón), menos apetito de lo habitual, cansancio y resultados anómalos de las pruebas de la función del hígado. En un número pequeño de casos, la insuficiencia hepática podría conllevar un trasplante de hígado.**
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible

[...]

La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm

*: en caso de duda con respecto a la fecha de implementación de las recomendaciones derivadas de PSUSA, por favor consulten el apartado 3.3 del documento del CMDh “*Q&A - List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*” en el siguiente link:



[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev54_09_2019_clean - QA on Variations.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev54_09_2019_clean_-_QA_on_Variations.pdf)